

치매환자의 치료적 운동 전략

한은영 · 한현정* · 김혜윤*
김보련 · 임상희†

제주대학교 의과대학 재활의학교실
관동대학교 의과대학 명지병원 신경과*,
재활의학과†

Received: November 12, 2012
Revision received: November 12, 2012
Accepted: December 17, 2012

Address for correspondence

Sang Hee Im, M.D.
Department of Rehabilitation Medicine, Myongji
Hospital, Kwandong University College of
Medicine, 697-24, Hwajung-dong, Deokyang-gu,
Goyang 412-270, Korea
Tel: +82-31-810-5406
Fax: +82-31-969-0500
E-mail: dongin32@yahoo.com

Therapeutic Exercise Strategies in Patients with Dementia

Eun Young Han, M.D., Hyun Jeong Han, M.D.*, Hyeyun Kim, M.D.*, Bo Ryun Kim, M.D.,
Sang Hee Im, M.D.†

Department of Rehabilitation Medicine, Jeju National University School of Medicine, Jeju; Departments of
Neurology*, Rehabilitation Medicine†, Myongji Hospital, Kwandong University College of Medicine, Goyang, Korea

Numerous studies have reported that physical activity and exercise training has beneficial effects in not only healthy elderly individuals, but also patients with mild cognitive impairment and dementia. Although various types of exercise appear to present positive effect for cognitive function, there is no definite exercise guideline as treatment or disease modifying strategies in dementia. The purpose of current article is to review the literatures related to the effect of exercise on cognitive function and to suggest the therapeutic exercise strategies in patients with dementia. Further prospective, longitudinal investigations using this exercise guideline should be warranted to prove the beneficial effects of exercise on cognitive function in patients with dementia.

Key Words: Dementia, Cognitive impairment, Exercise

서 론

치매는 '인지기능의 장애로 인하여 일상 생활이나 직업생활, 사회 생활에 지장이 있는 상태'로 정의된다[1]. 치매는 인격을 황폐화하고 독립적인 일상생활을 어렵게 하여, 가정뿐 아니라 사회, 경제적 부담을 가중시키는 질환이지만, 조기에 발견, 관리하여 치매의 발병을 1년 정도 늦출 경우, 44년 후에는 920만 명의 치매 환자를 줄일 수 있는 것으로 보고되어[2] 치매 환자를 조기 발견하고 적극적으로 관리하는 것은 매우 중요하다.

현재 약물치료가 치매의 주된 치료이지만, 치매를 예방하거나 인지 저하의 진행을 효과적으로 막을 수 있는 약제는 개발되지 않았다. 그러나, 최근 연구들에서 인지재활, 행동 심리 치료, 일상생활동작훈련, 운동치료 등 비약물적 치료 후 인지기능의 호전을 보고하였고[3], 특히 유산소 운동은[4, 5] 치매 환자나 인지기능 감퇴가 없는 노인 모두에서 인지기능의 호전에 긍정적인 효과를 가져오는 것으로 보고되었다. 또한 치매의 초기부터 흔히 동반되는 활동량의 저하는[6, 7], 일상생활동작의 독립성을 감소시키며[8] 낙상의 위험[9, 10]과 사망률을 증가시킨다고[11, 12] 보고되어, 치매환자의 운동량을 효율적으로 증대시키는 것이 치매의 치료뿐 아니라 합병증 예방에 긍정적 역할을 할 수 있음을 알 수 있다. 그러나, 국내외에서 치매 환자에서 인지기능의 감퇴를 막거나 호전시키기 위한 목적으로

서의 운동의 효과를 체계적으로 보고한 연구는 매우 부족하며, 치매 환자에게 적용 가능한 실질적인 운동처방 지침 역시 전무한 실정이다.

이에 본 종설에서는 체계적 문헌 고찰을 통해 운동이 인지기능에 미치는 영향과 그 작용기전, 그리고, 운동의 종류에 따른 인지기능의 효과에 대해 살펴보고, 치매 환자에서 인지기능에 긍정적 영향을 미치며 효과적으로 활동량을 증가시킬 수 있는 치료적 운동 전략을 제시하고자 한다.

본 론

운동이 인지기능에 미치는 영향

건강한 노인 혹은 인지 장애나 치매 환자에서 운동이 인지기능에 긍정적 효과를 미친다는 것은 여러 문헌에서 보고된 바 있다. 한 메타 분석 및 체계적 문헌 고찰에서는 인지기능 저하가 없는 정상 노인에서 유산소 운동이 심혈관계 적응이나 운동기능의 호전뿐 아니라, 인지 처리속도, 청각 및 시각 집중력, 지연된 기억 회상능력 등 인지 기능에서도 유의한 호전을 보인다고 보고하였고[5], 다른 연구에서는 좌식 생활을 하는 건강한 노인에서 규칙적 신체 활동을 시

행한 경우 집행 기능, 특히 작업 기억의 향상을 보고하였다[13]. 또한, 경우의 인지장애 환자에서도 규칙적인 운동을 시행하여 집행 기능의 호전을 보고하였으며[14], 알츠하이머병의 위험요인을 가지고 있는 노인에서도 운동의 긍정적인 효과를 보고하였다[15]. 반면, 중등도 치매 환자에게 시행한 하루 30분, 주 5회, 6주간의 걷기 운동은 인지기능에 유의한 호전을 보이지 않았다[16]. 운동 후 인지기능의 호전을 보고한 연구들의 인지 평가들이 일관성이 없어 유산소 운동이 인지기능의 회복에 기여하였다고 평가하기에는 다소 제한적임을 지적한 연구도 있지만[17], 여러 연구들의 결과를 종합해 보면, 건강한 노인과 경도의 인지장애, 그리고 알츠하이머병의 위험요인을 지닌 노인에서는 운동이 인지기능에 긍정적인 호전을 가져오는 것은 분명해 보인다. 다만 중등도 이상의 치매 환자에서는 아직 그 효과에 대해 명확한 결론을 내리기가 어려우며, 앞으로 더 많은 전향적인 연구를 통한 논의가 필요하리라 사료된다.

운동이 인지기능 호전에 관여하는 작용 기전

운동이 인지기능을 호전시키는 기전으로는 신경인자를 자극하여 신경의 성장과 생존을 촉진하며[18], 스트레스 호르몬인 코티솔(cortisol)을 줄여 스트레스를 예방하고[19], 뇌에 혈액과 산소, 영양분의 공급을 원활하게 하며[18], 비만이나 고혈압, 고지혈증 등의 심혈관 위험인자 감소와 혈액학적 이득을 가져와 심, 뇌혈관 질환의 발생 위험을 줄인다는[20] 가설들이 알려져 있다. 또한, 운동이 신경세포 생성을 증가시킴으로써 인지기능 향상에 기여하기도 하는데, 동물을 대상으로 한 실험적 연구에 의하면, 운동에 의해 해마의 수상돌기의 길이가 증가되고[21] 치아 이랑(dentate gyrus)에서의 신경재생이 촉진되는 것이 관찰되었다[22].

운동은 인지기능의 회복을 가져올 뿐 아니라 인지기능의 저하를 막아 치매 발생을 예방하거나[23] 치매의 진행을 지연시킨다[24]. Hamer 등[25]은 운동이 치매와 알츠하이머병의 발생위험을 각각 28%, 45% 감소시키는 것으로 보고하였다. 노화가 진행되면서 정상적으로 해마의 크기가 연 1-2% 감소하며 치매 환자에서는 그 위축의 속도가 빠르게 진행된다고 알려져 있는데[26], 사람을 대상으로 한 연구들에서 규칙적인 유산소 운동 후 해마, 내측 측두엽, 전전두엽을 포함한 회색질(gray matter) 용적의 증가를 보였다[27-32]. 한 연구는 지속적인 운동 후, 신경세포의 성장과 분화 등에 관여하는 brain-derived neurotrophic factor (BDNF)의 혈중 농도가 상승되었다고 보고하였다[33]. 또한, 유산소 운동 능력이 높을수록 작업 기억력과 연관된 것으로 알려진 혈중 N-acetylaspartate (NAA)의 수치가 높다고 보고되었으며[34], 알츠하이머형 노인성 치매에서 생물학적 지표로 사용되는 베타-아밀로이드의 혈중 농도가 신체 활동량이 높을수록 낮게 측정되어[35], 운동량이 인지기능 호전에 관여하는 기

전을 설명하고 있다.

이러한 여러 연구들의 결과를 종합해 보면, 유산소 운동은 신경세포의 성장과 분화 등에 관여하는 신경 호르몬을 증가시켜 뇌의 가소성을 증가시키고, 신경노화에 관여하는 베타-아밀로이드와 같은 물질 감소를 유도하며, 특히 해부학적으로는 기억력과 연관된 해마의 퇴행을 예방하고 용적을 증가시킴을 알 수 있다. 하지만 전전두부 등을 포함한 대뇌의 다른 부위와 치매의 연관성, 인지기능과 연관된 신경세포에 운동이 미치는 영향과 노화 기전에 대한 연구가 부족한 실정으로, 더 많은 전향적인 연구를 통한 논의가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

운동의 종류에 따른 인지기능 호전 효과

유산소 운동과 인지기능의 긍정적인 상관관계는 다양한 연구들에서 입증되었다[27-34]. 경도의 인지장애 환자군에서 6개월간 유산소 운동과 비유산소 운동(스트레칭과 저항운동)을 시행하여 비교한 연구에서는 유산소 운동군에서만 집행 기능이 호전됨을 관찰할 수 있었다[14].

다양한 종류의 단독 혹은 복합 운동의 인지기능에 대한 긍정적 효과도 보고되었는데, 알츠하이머 치매 환자에서 하루 15분에서 60분 가량, 주 3-5회, 6-12주간 걷기나 자전거 타기, 공차기 게임 등의 운동을 시행한 경우 집중력, 기억력, 의사소통 능력, 집행 기능 등 전반적인 인지기능의 호전이 관찰되었다[36-38]. 유산소 운동 단독 혹은 관찰가동 범위 운동, 하지의 근력 강화 운동이나 유연성 운동 등과의 복합 운동 등도 치매 환자의 인지기능의 호전에 모두 긍정적인 효과를 보였다[38]. 알츠하이머 발병 위험 환자를 대상으로 걷기와 유산소 운동, 가벼운 근력 운동 등의 복합 운동을 하루 50분, 주 3회 이상, 24주간의 프로그램을 시행한 연구에서도 대조군에 비해 18개월 뒤 인지기능의 유의한 호전을 보고하였다[15].

저항 훈련 혹은 근력 강화 훈련의 인지기능에 대한 효과는 유산소 운동만큼 뚜렷하지는 않다. 혈관성 치매나 알츠하이머성 치매 환자에서 혈중 호모시스테인(homocysteine)의 농도가 높다고 보고되어 있는데, 근력 강화 훈련 후 혈중 호모시스테인 농도가 감소되었다[39, 40]. 또한, 근력강화 운동이 신경세포의 생존, 성장, 분화에 관여하는 인슐린 유사 성장 인자 I (insulin-like growth factor I, IGF-I)을 증가시켜 인지기능을 호전시킨다는 보고도 있다[41, 42]. 노인에서 6개월간 중등도 혹은 고강도 저항 운동을 시행한 한 연구에서는 운동 후, 단기 및 장기 기억력, 언어 추론 능력의 호전을 보고하였고[43], 공압식 장비를 이용한 7 repetition maximum (RM)의 고강도 저항 운동과 미니 스쿼트(mini-squats), 미니 런지(mini-lunges) 등의 근력 강화 운동을 포함한 저항 운동을 시행한 다른 연구에서는 12달 후 인지기능을 평가하였을 때 선택적 주의집중 및 집행 기능의 호

전이 확인되었다[45]. 또한 한 메타 분석에서는 유산소 운동을 단독으로 시행한 경우보다 저항 운동을 포함한 복합 운동을 시행하였을 때 더 큰 인지 기능 호전을 보고하였다[46].

한편, 인지기능이 저하된 고령의 환자들이 운동을 할 때 낙상 등의 위험에 대한 우려가 있을 수 있으나, 치매 환자에서 걷기나, 근력 강화 운동, 유연성 운동, 기초적인 일상생활 동작 훈련, 균형 훈련, 유산소 운동, 여가 활동 등을 포함한 다각적 접근 시행 후 낙상이 유의하게 감소하였다고 보고한 연구들도 있다[47-49]. 치매 환자의 낙상 방지 방법에 대한 한 문헌 고찰[50]은 치매 환자나 인지 저하를 지닌 환자의 균형 능력의 호전을 위하여 개별화된 프로그램[48]과 집단 치료 프로그램[51]이 인지기능의 호전에 도움을 주며, 운동 시행 시 의료진의 철저한 감시나 적극적인 참여[49], 환자와 보호자를 대상으로 한 낙상 예방 및 위험 교육[52]이 낙상의 횟수를 유의하게 줄이는데 긍정적 역할을 한다고 제시하였다.

지금까지의 여러 연구들을 종합하면 정상인, 치매 위험군, 경도 인지장애, 치매 환자 모두에서 유산소 운동 단독으로 혹은 저항 운동과 복합 운동을 시행하였을 때 인지기능의 회복에 긍정적 효과가 있음을 알 수 있다. 그러므로 치매 환자의 운동 처방에 있어 유산소 운동은 포함되는 것이 바람직하다. 또한 안전한 치료적 운동을 시행하기 위해 환자의 운동 능력에 대한 정확한 평가, 낙상 예방 교육, 균형 훈련을 포함한 작업치료 및 운동치료와 같은 다각적 팀 접근이 이루어져야 할 것이다.

치매 환자에서 치료적 운동 전략

운동의 강도 및 지속 시간, 빈도

치매 환자에서 적절한 운동 지침은 없으나, Finland, Italy, and the Netherlands Elderly (FINE) 연구에서는 10년 추적 조사 시 하루에 60분 이상 활동량이 감소한 남자 노인인 경우, 활동량을 유지한 노인에게 비해 인지기능의 저하가 1.8-3.5배 빠르게 진행하며 활동량이 증가할수록 인지기능의 저하가 적다고 보고하였다[53]. 운동량과 치매의 위험이 역상관 관계를 가진다는 보고가 있지만[24], Sofi 등은 저강도에서 중등도 강도의 운동은 인지 기능의 감퇴를 35%, 고강도 운동은 38% 감소시켜 그 효과가 유사하다고 보고하였으며[24], Eggermont 등도 운동량과 반드시 인지기능의 호전이 비례하는 것은 아니라고 보고하였다[4]. 그러므로 치매 환자에게 무리한 고강도 운동보다는 실질적으로 시행 가능한 중등도 강도의 운동을 시행하는 것이 것이 권장된다.

유산소 운동의 경우 한 세션 당 적어도 20-30분 이상 지속하는 것이 추천된다[54]. 저항 운동의 경우, 주 1회, 혹은 주 2회 실시하는 경우 모두 비슷한 정도의 인지 기능의 호전을 가져왔으며, 주 1회 시행하는 경우 근골격 손상이 유의하게 많이 보고된 바, 저항 운동은 주

2회 정도 실시하고 스트레칭 등의 유연성 운동을 저항 운동 시행 전 실시하는 것이 권장된다[45]. 1 RM은 안전하게 들어올릴 수 있는 1회 최대 중량으로 정의하는데[55], 저항 운동의 강도는 개개인의 1 RM에 대한 비율로 처방된다. 1 RM의 50-60%에 해당하거나 또는 한 세트당 8번에서 15번까지 들어올릴 수 있는 무게(8-15 RM) 정도에 해당하는 운동강도를 중등도 강도라고 하며, 1 RM의 80% 이상을 고강도의 운동강도로 정의하는데[44, 47], 치매 환자에서는 8-15 RM의 중등도 강도의 저항 운동이 권장된다.

유산소 운동의 강도는 호흡가스 대사 분석을 통한 운동 부하 검사를 통해 최대 산소소모량($\text{VO}_2 \text{ max}$)과 심박수를 측정하여 이를 토대로 처방하는 방법이 가장 정확하다(Fig. 1). 최대산소소모량은 유산소 운동 능력의 주요한 예측 인자로서 연령이 증가하면서 근육량 감소와 더불어 운동시 최대 산소소모량의 절대치는 감소하는 것으로 알려져 있다[56]. 유산소 운동의 처방에는 최대 심박수에서 안정 심박수를 제한 잔여 심박수를 이용하여 목표 심박수(target heart rate)를 계산하는 Karvonen방법이 가장 많이 사용된다. 목표 심박수 계산법은 다음과 같다[57].

$$\text{목표 심박수} = (\text{잔여 심박수: 최대 심박수} - \text{안정 심박수}) \times (0.4 - 0.8) + \text{안정 심박수}$$

저강도 운동의 경우 잔여 심박수의 40-55%, 중강도 운동의 경우 55-70%, 고강도 운동의 경우 70-85%의 강도로 운동을 실시하며, 환자 상태에 맞추어 점진적으로 강도를 높여 나간다. 주관적 방법으



Fig. 1. 호흡가스 대사 분석을 이용한 운동 부하 검사.

로는 환자 자신이 운동의 강도에 따라 주관적으로 피로도를 측정하는 Borg 운동 자각 지수(Borg's Rating of Perceived exertion)을 이용하여 '약간 힘들다' 수준인 12, 13단계로 운동강도를 정하기도 한다[58].

운동 부하 검사 시 고려 사항

흔히 사용되는 운동 부하 검사 프로토콜에는 표준 브루스 프로토콜(standard Bruce's protocol), 수정된 브루스 프로토콜(modified Bruce's protocol)과 Ramp 프로토콜 등이 있으나 표준 브루스 프로토콜은 시속 1.7마일(mile)의 속도, 경사도 10° (5 METs)에서 시작하여, 3분 간격으로 점차 운동부하를 증가시키게 되는데 각 단계마다 산소소모량이 급격히(5 METs) 증가하여 3단계를 넘어서면 달려야 하므로 치매 환자에게 사용하기에는 무리가 있다. 따라서 3분씩 2단계의 워밍업 단계(시속 1.7마일의 속도 및 경사도 0°의 1단계와 시속 1.7마일의 속도 및 경사도 5°의 2단계)를 포함한 수정된 브루스 프로토콜을 사용하거나, 20초, 혹은 30초마다 기울기, 속도를 점진적으로 증가시켜 국소적 종아리 근육의 피로 없이 검사를 끝까지 진행할 수 있는 Ramp 프로토콜을 사용하는 것이 바람직하다[59]. 각각의 운동 계획표의 단계 후반 30초경마다 혈압 및 맥박 측정은 반드시 이루어져야 한다. 뇌졸중이 동반된 경우에는 증상 제한 저속도 점진적 운동 부하 프로토콜(symptom-limited low-velocity graded treadmill protocol)을 사용하기도 한다[60]. 저속도 점진적 운동 부하 프로토콜은 경사도 0°로 0.5마일에서 시작하여 0.1마일씩 환자가 견딜 수 있을 때까지 천천히 속도를 올려 검사 속도를 결정하고, 초기 2분은 기울기 0°로, 이후 2분은 4°, 이후 2분마다 기울기를 2°만큼 증가시켜 검사를 시행한다.

치매 환자에서 치료적 운동 권고안

치매 환자의 인지 기능 저하를 예방하거나 합병증을 방지하기 위해 현재까지 명확하게 정해진 운동 지침은 없지만 지금까지의 여러 연구들을 종합하여 다음과 같이 권고안을 제시한다.

첫째, 운동은 치매가 발생하기 전 혹은 치매 초기부터 가급적 빨리 시행하도록 한다.

둘째, 인지 기능의 회복 및 진행 방지를 위해 유산소 운동은 가급적 포함되어야 한다.

셋째, 운동의 강도는 중등도로 실시한다. 유산소 운동의 경우, 목표 심박수의 55-70%로 설정하며, 저항 운동의 경우, 1 RM의 50-60%에 해당하거나 8-15 RM의 강도로 실시하도록 한다.

넷째, 운동의 횟수는 유산소 운동의 경우 하루 20-30분, 주 3회 이상 실시하고 저항 운동은 주 2회 정도 6-8 세트로 2회 반복하도록 한다.

다섯째, 낙상 방지를 위해 낙상 위험 교육을 실시하고 근력 강화

운동, 유연성 운동, 균형 운동, 유산소 운동을 모두 포함하는 복합 운동을 실시하며 다각적 방법으로 접근하도록 한다.

결론

치매는 의료 비용뿐 아니라 사회적 비용의 급격한 증가를 초래하게 되는 질환으로 조기 발견 및 관리가 매우 중요하다. 하지만 국내에서 치매의 일차적 선별을 위해 사용되는 간이정신상태검사는 높은 위음성율을 보여[61] 이미 질병이 진행된 이후에 치매를 진단하게 되는 경우가 흔해, 국내 치매 환자에게 치료적 목적으로 조기에 운동을 중재하는 데에는 어려움이 있기 마련이다. 따라서 국내에서 치매 위험 환자를 선별하거나 치매 환자를 조기에 진단할 수 있는 표준화된 도구를 개발하고, 이들의 활동량을 늘리고 안전하게 운동할 수 있는 표준화된 지침을 마련하는 것이 시급하다고 하겠다.

본 종설에서는 체계적 문헌 고찰을 통해 지금까지 인지기능 향상과 치매 예방 및 질병의 진행 방지에 있어 운동의 효과를 살펴보고, 이를 바탕으로 치매 환자에서 인지기능에 긍정적 영향을 미칠 수 있는 치료적 운동 전략들을 몇 가지 제시하였다. 본 권고안을 바탕으로 치매가 발생하기 전이나 치매 발병 초기부터 규칙적인 운동을 실시하는 것이 치매의 발생을 예방하거나 진행을 억제하는데 도움이 되기를 기대한다. 또한, 향후 표준화된 인지 평가 도구를 이용하여 치매를 조기 진단하고, 치매의 시기별로 운동 치료를 시행하며, 이들 대뇌의 영상학적 변화, 신경호르몬 및 신경세포 노화와 관련된 혈중 생물학적 지표 등의 추적 검사를 통해 운동의 장기적인 효과를 객관적으로 증명할 수 있는 전향적인 연구들이 많이 시행되어야 할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Korean Dementia Association. *Dementia: A Clinical Approach*. 2nd ed. Anyang: Academia. 2011; 1-637.
2. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. *Forecasting the global burden of Alzheimer's disease*. *Alzheimers Dement* 2007; 3: 186-91.
3. Olazarán J, Reisberg B, Clare L, Cruz I, Peña-Casanova J, Del Ser T, et al. *Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy*. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010; 30: 161-78.
4. Eggermont L, Swaab D, Luiten P, Scherder E. *Exercise, cognition and Alzheimer's disease: more is not necessarily better*. *Neurosci Biobehav Rev* 2006; 30: 562-75.

5. Angevaren M, Aufdemkampe G, Verhaar H, Aleman A, Vanhees L. *Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev* 2008; 3: 1-59.
6. Pettersson A, Olsson E, Wahlund LO. *Motor function in subjects with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 19: 299-304.
7. Yan JH, Dick MB. *Practice effects on motor control in healthy seniors and patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Aging Neuropsychol Cogn* 2006; 13: 385-410.
8. Bedard M, Weaver B, Richardson J. *Disa Changes in physical functioning in institutionalized older adults. Disabil Rehabil* 2001; 23: 683-9.
9. Tinetti ME. *Clinical practice. Preventing falls in elderly persons. N Engl J Med* 2003; 348: 42-9.
10. Pellfolk T, Gustafsson T, Gustafson Y, Karlsson S. *Risk factors for falls among residents with dementia living in group dwellings. Int Psychogeriatr* 2009; 21: 187-94.
11. Scarmeas N, Albert M, Brandt J, Blacker D, Hadjigeorgiou G, Papadimitriou A, et al. *Motor signs predict poor outcomes in Alzheimer disease. Neurology* 2005; 64: 1696-703.
12. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, et al. *A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. J Gerontol* 1994; 49: 85-94.
13. Kramer AE, Hahn S, Cohen NJ, Banich MT, McAuley E, Harrison CR, et al. *Ageing, fitness and neurocognitive function. Nature* 1999; 400: 418-9.
14. Scherder EJA, Van Paasschen J, Deijen JB, Van Der Knokke S, Orlebeke JF, Burgers I, et al. *Physical activity and executive functions in the elderly with mild cognitive impairment. Aging Ment Health* 2005; 9: 272-80.
15. Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, Foster JK, van Bockxmeer FM, Xiao J, et al. *Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease. JAMA* 2008; 300: 1027-37.
16. Eggermont L, Swaab D, Hol E, Scherder E. *Walking the line: a randomized trial on the effects of a short term walking programme on cognition in dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 802-4.
17. Chodzko-Zajko WJ, Moore KA. *Physical fitness and cognitive functioning in aging. Exerc Sport Sci Rev* 1994; 22: 195-220.
18. Gomez-Pinilla F, So V, Kesslak J. *Spatial learning and physical activity contribute to the induction of fibroblast growth factor: neural substrates for increased cognition associated with exercise. Neuroscience* 1998; 85: 53-61.
19. Kalmijn S, Launer L, Stolk R, de Jong FH, Pols HA, Hofman A, et al. *A prospective study on cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate, and cognitive function in the elderly. J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3487-92.
20. Sofi F, Capalbo A, Marcucci R, Gori AM, Fedi S, Macchi C, et al. *Leisure time but not occupational physical activity significantly affects cardiovascular risk factors in an adult population. Eur J Clin Invest* 2007; 37: 947-53.
21. Eadie BD, Redila VA, Christie BR. *Voluntary exercise alters the cytoarchitecture of the adult dentate gyrus by increasing cellular proliferation, dendritic complexity, and spine density. J Comp Neurol* 2005; 486: 39-47.
22. Redila V, Christie B. *Exercise-induced changes in dendritic structure and complexity in the adult hippocampal dentate gyrus. Neuroscience* 2006; 137: 1299-307.
23. Larson EB, Wang L, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Crane P, et al. *Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. Ann Intern Med* 2006; 144: 73-81.
24. Sofi F, Veleccchi D, Bacci D, Abbate R, Gensini GF, Casini A, et al. *Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. J Intern Med* 2011; 269: 107-17.
25. Hamer M, Chida Y. *Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. Psychol Med* 2009; 39: 3-11.
26. Jack CR, Petersen RC, Xu Y, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, et al. *Rate of medial temporal lobe atrophy in typical aging and Alzheimer's disease. Neurology* 1998; 51: 993-9.
27. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, et al. *Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. Proc Natl Acad Sci* 2011; 108: 3017-22.
28. Erickson KI, Raji CA, Lopez OL, Becker JT, Rosano C, Newman AB, et al. *Physical activity predicts gray matter volume in late adulthood: The Cardiovascular Health Study. Neurology* 2010; 75: 1415-22.
29. Rovio S, Spulber G, Nieminen LJ, Niskanen E, Winblad B, Tuomilehto J, et al. *The effect of midlife physical activity on structural brain changes in the elderly. Neurobiol Aging* 2010; 31: 1927-36.
30. Erickson KI, Prakash RS, Voss MW, Chaddock L, Hu L, Morris KS, et al. *Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. Hippocampus* 2009; 19: 1030-9.
31. Colcombe SJ, Erickson KI, Raz N, Webb AG, Cohen NJ, McAuley E, et al. *Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans. J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58: 176-80.
32. Colcombe SJ, Erickson KI, Scalf PE, Kim JS, Prakash R, McAuley E, et al. *Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61: 1166-70.

33. Erickson KI, Miller DL, Roecklein KA. *The Aging Hippocampus Interactions between Exercise, Depression, and BDNF*. *Neuroscientist* 2012; 18: 82-97.
34. Erickson KI, Weinstein AM, Sutton BP, Prakash RS, Voss MW, Chaddock L, et al. *Beyond vascularization: aerobic fitness is associated with N-acetylaspartate and working memory*. *Brain Behav* 2012; 2: 32-41.
35. Liang KY, Mintun MA, Fagan AM, Goate AM, Bugg JM, Holtzman DM, et al. *Exercise and Alzheimer's disease biomarkers in cognitively normal older adults*. *Ann Neurol* 2010; 68: 311-8.
36. Diesfeldt H, Diesfeldt-Groendijk H. *Improving cognitive performance in psychogeriatric patients: the influence of physical exercise*. *Age Ageing* 1977; 6: 58-64.
37. Friedman R, Tappen RM. *The effect of planned walking on communication in Alzheimer's disease*. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39: 650-4.
38. Palleschi L, Vetta F, De Gennaro E, Idone G, Sottosanti G, Gianni W, et al. *Effect of aerobic training on the cognitive performance of elderly patients with senile dementia of Alzheimer type*. *Arch Gerontol Geriatr* 1996; 22: 47-50.
39. Hooghiemstra AM, Eggermont LHP, Scheltens P, van der Flier WM, Scherder EJA. *Exercise and Early-Onset Alzheimer's Disease: Theoretical Considerations*. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2012; 2: 132-45.
40. Vincent KR, Braith RW, Bottiglieri T, Vincent HK, Lowenthal DT. *Homocysteine and lipoprotein levels following resistance training in older adults*. *Prev Cardiol* 2003; 6: 197-203.
41. Vincent HK, Bourguignon C, Vincent KR. *Resistance training lowers exercise-induced oxidative stress and homocysteine levels in overweight and obese older adults*. *Obesity* 2012; 14: 1921-30.
42. Borst SE, De Hoyos DV, Garzarella L, Vincent K, Pollock BH, Lowenthal DT, et al. *Effects of resistance training on insulin-like growth factor-I and IGF binding proteins*. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33: 648-53.
43. Borst SE, Vincent KR, Lowenthal DT, Braith RW. *Effects of Resistance Training on Insulin-Like Growth Factor and its Binding Proteins in Men and Women Aged 60 to 85*. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 884-8.
44. Cassilhas RC, Viana VA, Grassmann V, Santos RT, Santos RF, Tufik S, et al. *The impact of resistance exercise on the cognitive function of the elderly*. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39: 1401-7.
45. Liu-Ambrose T, Nagamatsu LS, Graf P, Beattie BL, Ashe MC, Handy TC. *Resistance training and executive functions: a 12-month randomized controlled trial*. *Arch Intern Med* 2010; 170: 170-8.
46. Colcombe S, Kramer AF. *Fitness Effects on the Cognitive Function of Older Adults A Meta-Analytic Study*. *Psychol Sci* 2003; 14: 125-30.
47. McDermott AY, Mernitz H. *Exercise and older patients: prescribing guidelines*. *Am Fam Physician* 2006; 74: 437-44.
48. Christoforetti G, Oliani MM, Gobbi S, Stella F, Gobbi LTB, Canineu PR. *A controlled clinical trial on the effects of motor intervention on balance and cognition in institutionalized elderly patients with dementia*. *Clin Rehabil* 2008; 22: 618-26.
49. Detweiler MB, Kim KY, Taylor BY. *Focused supervision of high-risk fall dementia patients: a simple method to reduce fall incidence and severity*. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2005; 20: 97-104.
50. Jensen LE, Padilla R. *Effectiveness of interventions to prevent falls in people with Alzheimer's disease and related dementias*. *Am J Occup Ther* 2011; 65: 532-40.
51. Ries JD, Drake JM, Marino C. *A small-group functional balance intervention for individuals with Alzheimer disease: a pilot study*. *J Neurol Phys Ther* 2010; 34: 3-10.
52. Bouwen A, De Lepeleire J, Buntinx F. *Rate of accidental falls in institutionalised older people with and without cognitive impairment halved as a result of a staff-oriented intervention*. *Age Ageing* 2008; 37: 306-10.
53. Van Gelder B, Tijhuis M, Kalmijn S, Giampaoli S, Nissinen A, Kromhout D. *Physical activity in relation to cognitive decline in elderly men The FINE Study*. *Neurology* 2004; 63: 2316-21.
54. Ahlskog JE, Geda YE, Graff-Radford NR, Petersen RC. *Physical exercise as a preventive or disease-modifying treatment of dementia and brain aging*. *Mayo Clinic Proc* 2011; 86: 876-84.
55. Kraemer WJ, Fry A, Ratamess N, French D. *Strength testing: development and evaluation of methodology*. Champaign: Human Kinetics, 1995: 115-38.
56. Karavidas A, Lazaros G, Tsiachris D, Pyrgakis V. *Aging and the cardiovascular system*. *Hellenic J Cardiol* 2010; 51: 421-7.
57. Kim C. *Cardiovascular diseases and sports medicine*. *J Korean Med Assoc* 2011; 54: 674-84.
58. Kim C, Kim YJ. *Comparison of myocardial oxygen demand and rate of perceived exertion according to the modes of exercise in ischemic heart disease*. *J Korean Acad Rehabil Med* 2009; 33: 572-7.
59. Armstrong L. *ACSM's guidelines for exercise testing and prescription*. American College of Sports Medicine. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
60. Macko RF, Katzel LI, Yataco A, Tretter LD, DeSouza CA, Dengel DR, et al. *Low-velocity graded treadmill stress testing in hemiparetic stroke patients*. *Stroke* 1997; 28: 988-92.
61. Oh E, Kang Y, Shin J, Yeon B. *A Validity Study of K-MMSE as a Screening Test for Dementia: Comparison Against a Comprehensive Neuropsychological Evaluation*. *Dement Neurocognitive Disord* 2010; 9: 8-12.